

Pia Sillanpää: Polymorphic low penetrance genes and breast cancer. The role of genes involved in metabolism of xenobiotics, estrogens and reactive oxygen species.

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä Suomessa. Rintasyövän riskitekijöitä on tutkittu maailmalla aktiivisesti niin geneettisten ja hormonaalisten tekijöiden, kuin elintapojen ja ympäristötekijöidenkin kannalta. Geneettiset tekijät voidaan luokitella nk. korkean ja matalan penetranssin geeneiksi. Korkean penetranssin geenien mutaatioiden kantajilla on suhteellisen suuri yksilötason riski sairastua perinnölliseen rintasyöpään. Nämä geenit selittävät tutkimusten mukaan kuitenkin vain noin 5-10 % kaikista rintasyöpätapauksista. Matalan penetranssin geenimuunnosten kantajien riski sairastua rintasyöpään on huomattavasti pienempi kuin korkean penetranssin geenien muutosten kantajilla. Näiden geenimuunnosten kantajien osuus väestössä on kuitenkin merkittävästi korkeampi kuin korkean penetranssin geenimutaatioiden kantajien. Väestötasolla niiden vaikutus voi siten olla suurempi kuin korkean penetranssin geenien.

Hormonaalisista alttiustekijöistä rintasyöpäriskiä lisää mm. pidentynyt altistuminen estrogeeneille. Esimerkiksi varhainen kuukautisten alkaminen ja myöhäinen vaihdevuosien alkaminen tai pitkäaikainen, yli viisi vuotta kestävä hormonikorvaushoito-valmisteiden käyttö lisäävät jonkin verran riskiä sairastua rintasyöpään. Elintapojen suhteen puolestaan esimerkiksi runsaalla alkoholinkäytöllä on havaittu yhteys suurentuneeseen rintasyöpäriskiin. Tupakoinnin ja ravinnon suhteen tulokset ovat epäselviä. Yksittäisten tekijöiden vaikutus rintasyöpäalttiuteen lienee vähäistä tai epävarmaa ja rintasyöpä syntyykin todennäköisesti geenien ja ympäristötekijöiden monisyisen yhteisvaikutuksen seurauksena.

Tutkimuksessamme olemme pyrkineet selvittämään matalan penetranssin geenien emäsmuutosten yhteyttä rintasyöpäriskiin suomalaisilla naisilla ottaen samalla huomioon myös mm. tiettyjä elintapoja, kuten tupakointi ja alkoholin käyttö, sekä hormonaalisia tekijöitä, kuten hormonikorvaushoidon käyttö. Matalan penetranssin geenien vaikutus syöpäriskiin näkyy usein vasta otettaessa huomioon myös altistuminen vierasaineille, kuten tupakan syöpää aiheuttaville aineille (karsinogeeneille) tai estrogeeneille.

Tutkimistamme geeneistä sytokromi P450 (*CYP*) *1A1* ja *1B1* sekä sulfotransferaasi (*SULT*) *1A1* tuottavat entsyymejä, jotka osallistuvat sekä vierasaineiden, kuten tupakan sisältämien tiettyjen karsinogeenien että estrogeenin aineenvaihduntaan (metaboliaan). *N*-asetyyli transferaasi 2 (*NAT2*)-geenin tuottama entsyymi liittyy puolestaan vain tiettyjen vierasaineiden metaboliareaktioihin. Manganaasi-superoksidi-dismutaasin (*MnSOD*) geenin tuottama antioksidanttientsyymi liittyy sen sijaan solun aineenvaihdunnan sivutuotteina syntyvien haitallisten happiradikaalien tuhoamiseen ja D-vitamiinireseptorigeenin (*VDR*) tuottama proteiini D-vitamiinin vaikutusten välittämiseen. Kaikista yllämainituista geeneistä on löytynyt monimuotoisuutta (emäsmuutoksia DNA:ssa), jonka on aikaisemmissa tutkimuksissa ehdotettu muokkaavan yksilöllistä alttiutta sairastua rintasyöpään. Nämä geenimuunnokset voivat tuottaa eroja mm. entsyymien aktiivisuuksissa tai määrissä. Täten esimerkiksi yksilöt, joilla on aikaisempien tutkimusten perusteella oletettavasti suotuisimmat muodot geeneistä, saattavat poistaa aineenvaihduntareaktioissa syntyvät reaktiiviset haitalliset välituotteet elimistöstä tehokkaammin vaarattommiksi, kuin yksilöt joilla on oletettavasti epäsuotuisimmat muodot samoista geeneistä.

Tutkimuksemme osoitti, että naisilla, joilla oli alentunutta *NAT2*-aktiivisuutta koodaava geenimuunnos, tai *MnSOD*-geenin tietty muoto (*A*-alleeli), nähtiin kohonnut rintasyöpäriski, kun taas naisilla, joilla oli *VDR*-geenin tietty muoto (*VDR Apal a*-alleeli), oli alentunut rintasyöpäriski. Kun tupakointitavat otettiin huomioon, nähtiin kohonnut riski naisilla, joilla oli *CYP1B1*-geenin tietty muoto (*432Val*-alleeli) ja/tai alentunut *NAT2*-aktiivisuutta koodaava geenimuunnos tai *MnSOD*-geenin tietty muoto (*A*-alleeli). Tämä *MnSOD*-geenin muoto liittyi myös kohonneeseen rintasyöpäriskiin vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, jotka mm. käyttivät alkoholia tai hormonikorvaushoitoa. Alentunut rintasyöpäriski havaittiin puolestaan ennen vaihdevuosia olevilla naisilla, joilla oli alentunutta *SULT1A1* aktiivisuutta koodaava geenimuunnos sekä vähintään kolme lasta, tai naisilla, joiden lähisuvussa oli ollut rintasyöpää ja *VDR*-geenin tietty muoto (*VDR Apal a*-

alleeli). Täten tutkimustemme perusteella elintavoilla, kuten esimerkiksi tupakoinnilla saattaa olla yhteys kohonneeseen rintasyöpäalttiuteen osalla naisista, kun otetaan huomioon myös geneettiset tekijät. Lisää tutkimuksia kuitenkin tarvitaan ennen kuin mitään pitkälle meneviä johtopäätöksiä voidaan vetää geneettisten alttiustekijöiden ja ympäristötekijöiden/elintapojen yhteydestä rintasyöpäriskiin.